

単群試験の薬効評価法と 統計的課題の紹介

エーザイ株式会社

兼清 道雄

内容

- 一般的な薬効評価
- 単群試験における薬効評価の統計的課題
- 最近の流れ

一般的な薬効評価

- 3た論法
 - 薬を使った, 病気がなおった, その薬が効いた
- ソクラテスの言葉 (Eichler et al. 2016でも引用)
 - 結婚すべきかどうか?
 - “Do as you wish, you will likely regret, no matter what you choose.”
 - 選んでない方は分からないから・・・
 - 反事実: counterfactual

一般的な薬効評価

- 薬効評価
 - 適切な対照群の設定 (ICH E10)
 - 無作為化 (& 盲検化) による偏りの最小化 (ICH E9)
 - 投与群間の背景 (観測・未観測問わず) の違いによる偏りを最小化
 - **Randomized Controlled Trial (RCT)** がゴールドスタンダード

一方で,このような変化も・・・ (Eichler et al. 2016)

- 倫理面
 - Promisingな結果があると, 臨床的平衡(clinical equipoise)が保たれない
- 無作為化困難な治療
 - 遺伝子治療, 細胞治療等
- 対象集団の大きさ
 - 希少疾患
 - 分子標的薬/併用
 - 個別化医療
- → RCTではない**代替法が求められる**→ **単群試験**

RCTと単群試験の比較

RCT		単群試験
集団として比較	Trial	集団として比較
プラセボ対照 実薬対照	Controlled	何を対照とする？
無作為化	Randomized	比較可能性, 内的妥当性をどう担保する？
結果に依存しない形で決めることができる	Pre-specification	結果を見ながら？

対照群の設定/閾値の設定

- 選択バイアス
 - 年代は同じくらいか？
 - 薬効評価に都合のいいものを選んでないか？
- (そもそも利用可能か？)
- (十分に信頼できるか？)
- (重要な背景情報が含まれているか？)

比較可能性の担保

- 重要な背景情報の分布が異なるか？
- 交絡によるものではないか？
- (何かしらの調整をしたとして)
何をもって分布が異なるというか？
- 実薬のみであることの評価への影響は？
- (重要な背景情報が含まれているか？)

事前規定

- どうやって、恣意性を排除する？
 - 例えば、盲検化されていないので、都合の良い結果がでるところで止める
 - 例えば、盲検化されていないので、都合の良い結果が得られる傾向スコア(モデル, 比較対象集団, 解析手法)を採用する

最近の流れ

- 臨床試験データの活用
 - Principles for Responsible Clinical Trial Data Sharing
 - EFPIA/PhRMA
 - ICMJEの提言
 - Project Data Sphere
- PMDA
 - 電子データ提出開始
- 製薬協
 - TF8(2015): Clinical Trial Data Sharing
- DSRT3
 - 臨床試験データの活用
- Real World Dataの活用
 - レセプト・特定健診, DPC
 - 医療情報DB(ex. MID-NET)
 - クリニカル・イノベーション・ネットワーク
 - Randomized Registry Trial
- PMDA
 - MIHARIプロジェクト
 - 医療情報のデータベース等を用いた医薬品の安全性評価における薬剤疫学研究の実施に対するガイドライン
- 製薬協
 - TF3(2015-2016): Real World Dataの活用
 - データベース入門
 - 医療情報データベース利用の現状 (Newsletter)
 - RWD:「データの質」に関する考察
 - TF2(2016): 観察研究(医療情報DBを含む)における感度分析の勧め
- DSRT3
 - Real World Dataを活用した臨床開発

RCTと単群試験の比較：再掲

RCT		単群試験
集団として比較	Trial	集団として比較
プラセボ対照 実薬対照	Controlled	何を対照とする？
無作為化	Randomized	比較可能性, 内的妥当性をどう担保する？
結果に依存しない形で決めることができる	Pre-specification	結果を見ながら？

参考文献

- Eichler, H.-G., Bloechl-Daum, B., Bauer, P., Bretz, F., Brown, J., Hampson, L., ... Koenig, F. (2016). “Threshold-crossing”: A Useful Way to Establish the Counterfactual in Clinical Trials? *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 100(6), 699–712.